

АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК

Лектор: врач-нефролог
Ширшикова А.В.



- «Амилоидоз» – термин, объединяющий группу заболеваний с большим разнообразием клинических проявлений, и характеризующихся внеклеточным отложением нерастворимых патологических фибриллярных белков в органах и тканях

- Амилоидоз почек

- - это сложное нарушение белково-углеводного обмена, которое приводит к отложению во всех структурных элементах почечной ткани (клубочках, канальцах, интерстиции, сосудах) специфического нерастворимого фибриллярного белка — амилоида, что приводит к нарушению функции почек и развитию ХБП

- Впервые описана в XVII веке Боне – саговая селезенка у больного с абсцессом печени
- В середине XIX века Вирхов применил ботанический термин «амилоид» (от греческого “amylon” – крахмал) для описания внеклеточного материала, обнаруженного в печени при аутопсии
- Впоследствии была установлена белковая природа отложений, однако термин «амилоид» сохранился до настоящего времени

- Рокитанский в 1842г. установил связь «сальной болезни» с туберкулезом, сифилисом, риккетсиозами
- Аткинсон в 1937г. обнаружил амилоидоз у больных с миеломной болезнью

- Амилоидоз почек наблюдается у 1—2 % нефрологических больных
- у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин

Морфология

АМИЛОИД – сложный гликопротеид, состоит из двух компонентов – F компонент - фибриллярного белка (AL и AA др.), обладающего свойством светопреломления в поляризованном свете и R компонента - плазменного компонента – гликопротеида

КЛАССИФИКАЦИЯ:





1. Клинически выделяют:

- 1) Системные
- 2) Локальные формы амилоидоза

Системные формы (биохимическая классификация)

1. AL-амилоидоз

(легкие цепи иммуноглобулинов или их фрагменты)

- первичный, связанный с миеломной болезнью (10-20% случаев МБ), болезнь Вальденстрема, β -клеточные злокачественные лимфомы

Системные формы (биохимическая классификация)

2. АА- амилоидоз

(острофазовый α -глобулин SAA, близкий по своим свойствам к СРБ)

- вторичный амилоидоз на фоне хронических воспалительных и ревматических заболеваний, средиземноморской семейной лихорадке, синдроме Майкла-Уэлса

Системные формы (биохимическая классификация)

- 3. АТТР- амилоидоз (транспортный белок трансферрин) - наследственно-семейный амилоидоз и старческий системный амилоидоз
- 4. А β 2М- амилоидоз (β 2-микроглобулин) – амилоидоз у больных, находящихся на плановом гемодиализе

Локальные формы

- болезнь Альцгеймера (A- β , фибриллы состоят из β -протеина, откладывающегося в головном мозге),
- амилоидоз островков поджелудочной железы, возможно имеющий патогенетическую связь с диабетом II типа,
- амилоидоз, возникающий в эндокринных опухолях,
- амилоидные опухоли кожи, назофарингеальной области, мочевого пузыря и другие редкие виды



2. Этиологическая классификация

- 1) Идиопатический (первичный)
– причина и механизм развития неизвестны
- 2) Наследственный (генетический, семейный) -
возникает вследствие генетического дефекта синтеза фибриллярных белков организма (семейная средиземноморская лихорадка, синдром Майкла-Уэльса, синдром Дауна, семейная амилоидная кардиопатия, семейная амилоидная полинейропатия и др.)

Этиологическая классификация (2)

- 3) Приобретенный (вторичный) - как осложнение хронических инфекций, ревматических болезней и злокачественных опухолей при парапротеинемических лимфатических лейкозах, амилоидоз опухолей ARUD системы, множественная и солитарная миелома, болезнь Айцгеймера, туберкулез
- 4) Старческий амилоидоз, в основе развития которого лежат инволютивные нарушения обмена белков
- 5) локальный опухолевый амилоидоз, природа которого не ясна

3. Клинические типы амилоидоза:



- - Системный – поражение кожи, мышц, ССС, нервной системы, легких, почек, ЖКТ
- - Кардиопатический – симптомы рефрактерной СН, реже нарушения проводимости
- - Нейропатический – поражение нервных стволов той или иной локализации
- - Нефропатический – поражение почек
- - Энтеропатический - поражение ЖКТ
- - Гепатопатический - гепатомегалия

Патогенез

• 1. Теория диспротеиноза

- рассматривает амилоид как продукт нарушенного белкового обмена. Основное звено п/г - диспротеинемия с накоплением в крови грубодисперсных белковых фракций и аномальных белков, которые образуют амилоидную субстанцию

• 2) Иммунологическая теория

- до недавнего времени рассматривала амилоид как продукт реакции антиген — антитело

Патогенез

- **3. Теория клеточного локального синтеза**

рассматривает амилоид как продукт секреции клеток «РЭС», а амилоидоз — как «мезенхимальную болезнь»

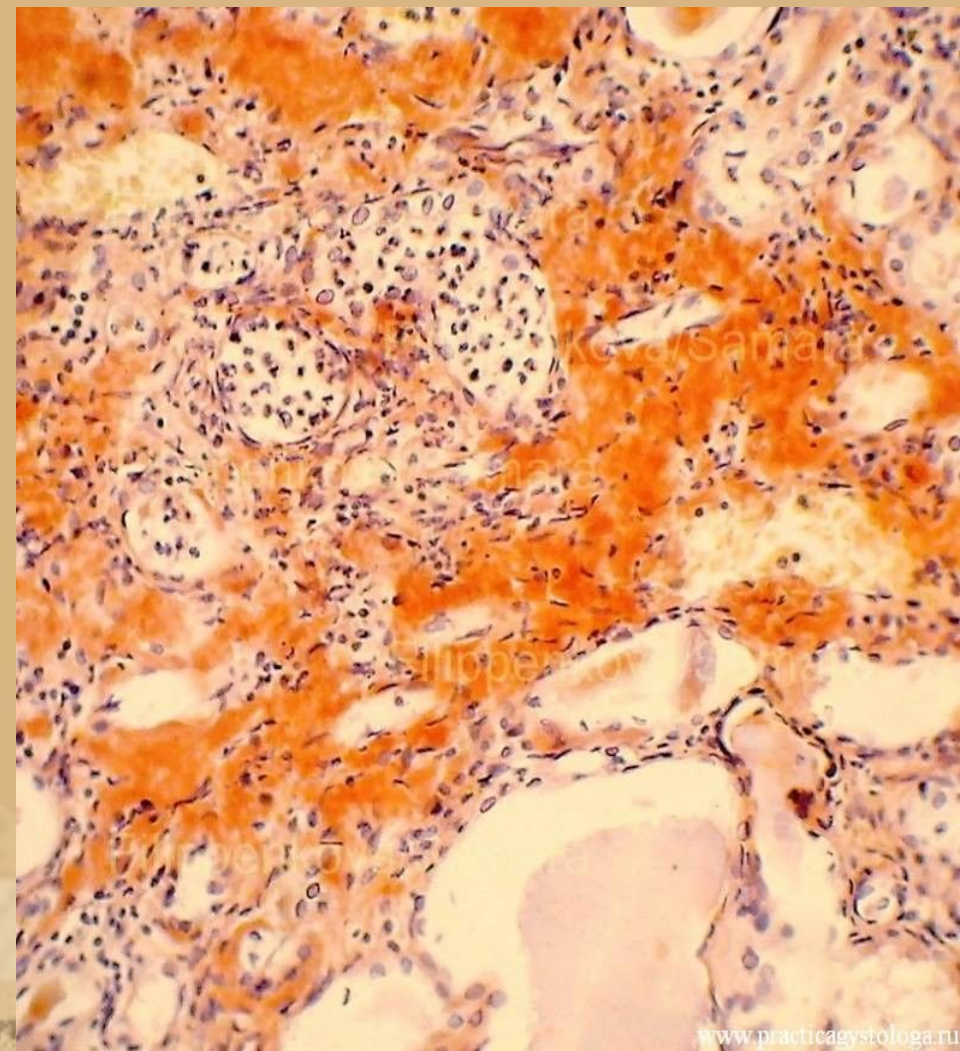
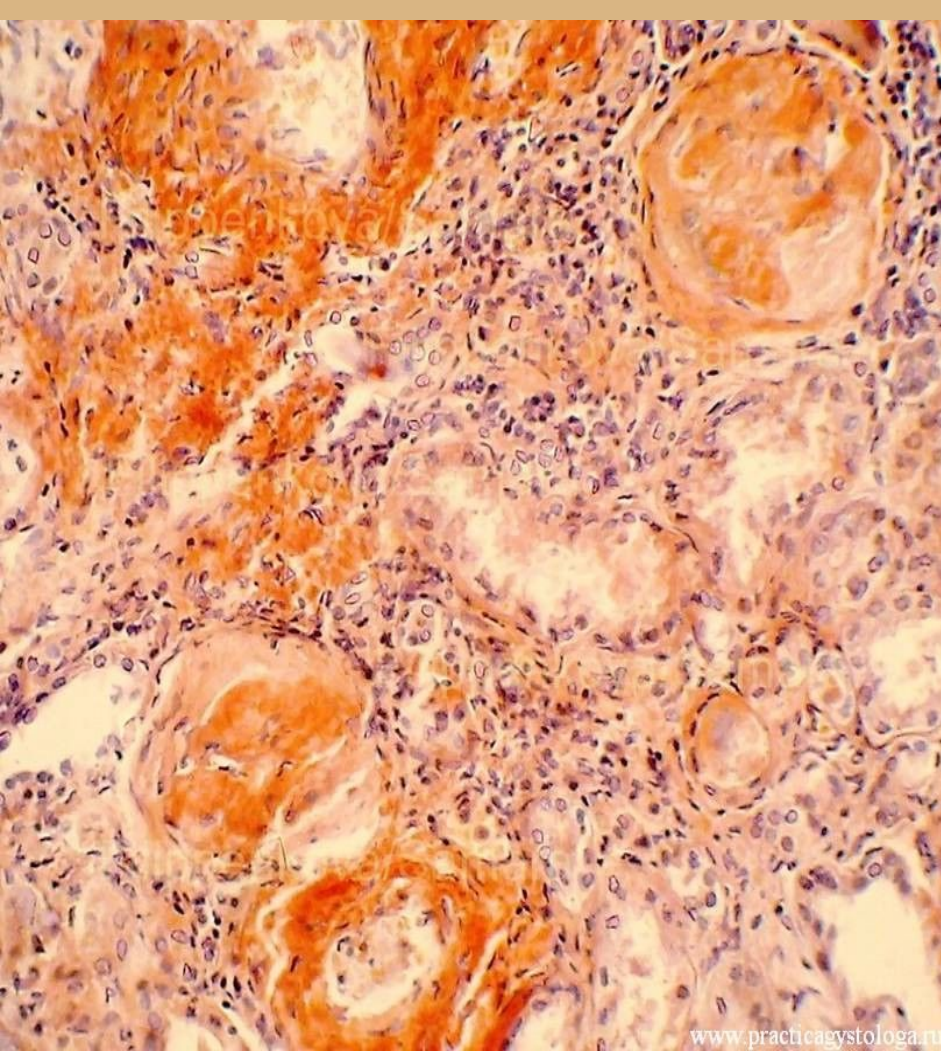
- **4. Мутационная теория**

позволяет понять его близость к опухолевому процессу. Исход - в общем неблагоприятный

Этапы синтеза амилоида

- 1 этап — предамилоидный - клеточная трансформация РЭС с появлением амилоидобластов
- 2 этап — синтез фибриллярного белка амилоидобластами, агрегация фибрилл с образованием «каркаса» амилоидной субстанции
- 3 этап — соединение фибрилл амилоида с белками и гликопротеидами плазмы и кислыми мукополисахаридами ткани

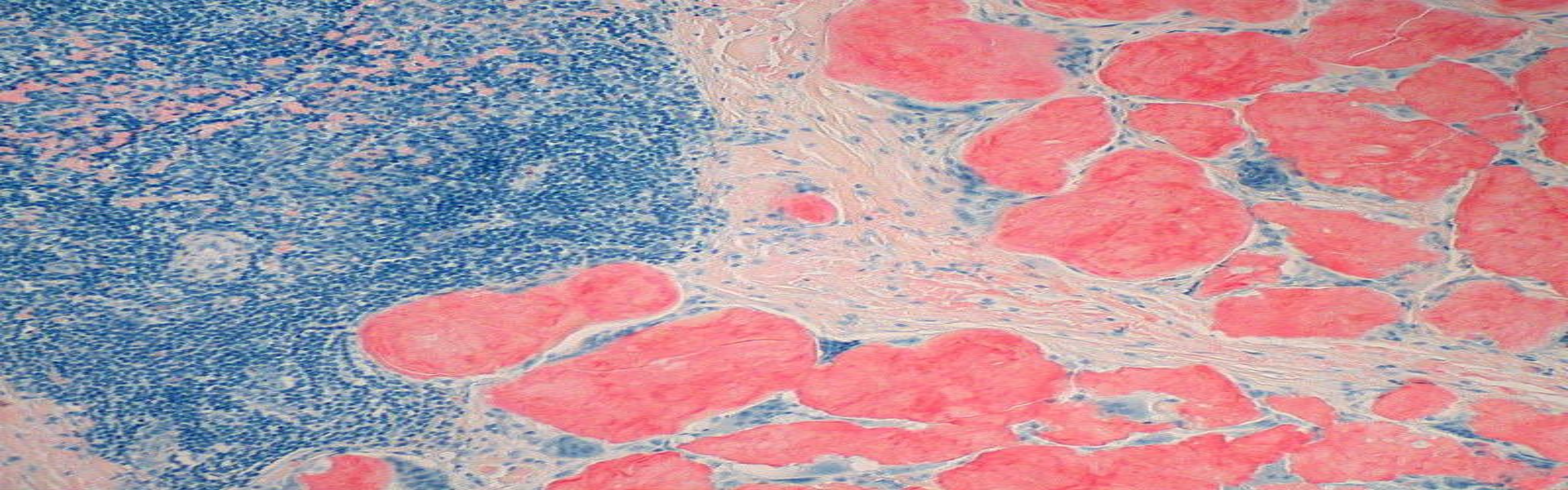
Патоморфология



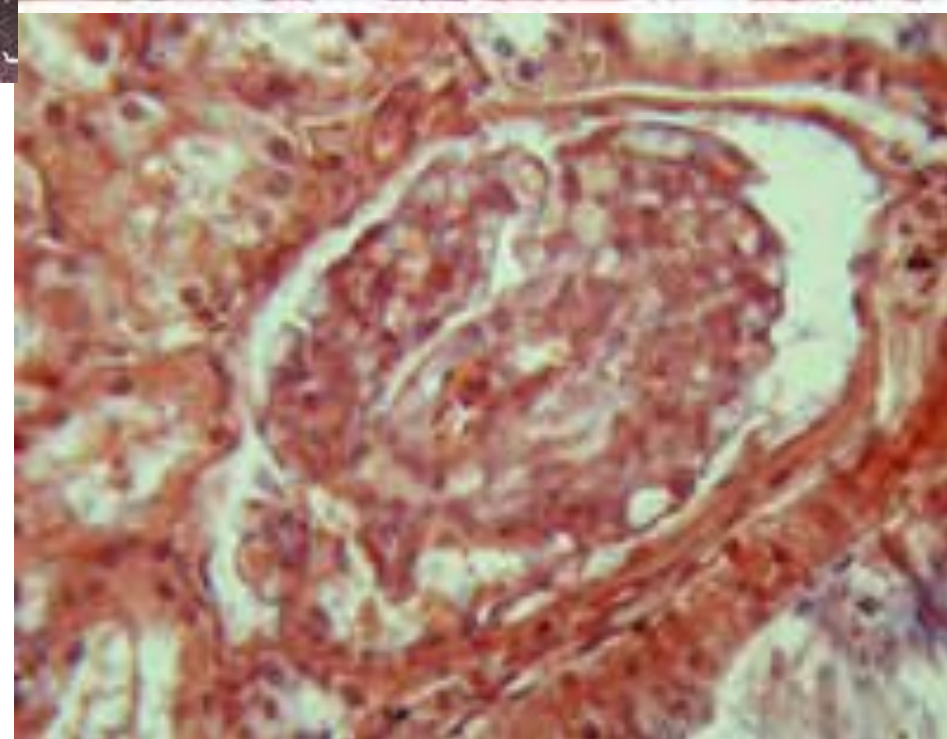
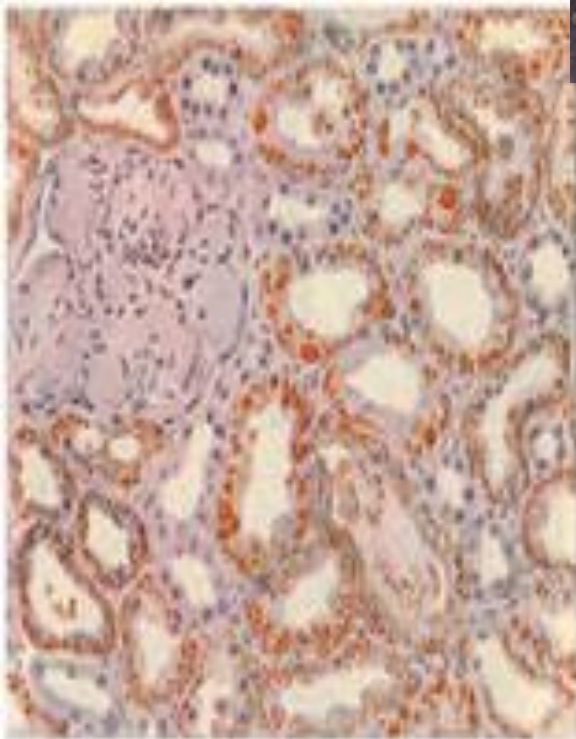
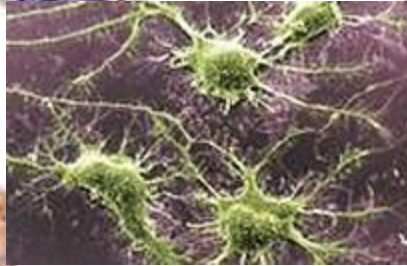
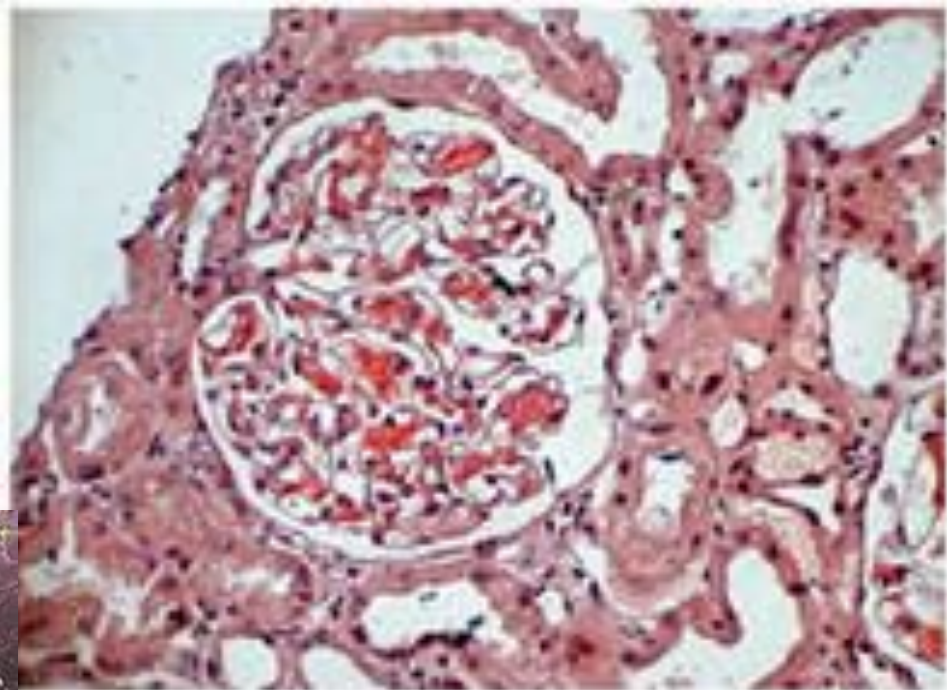
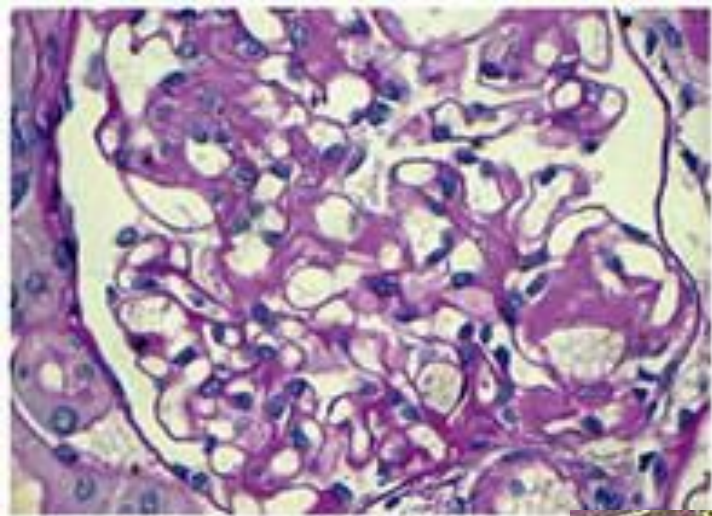
Патоморфология




- В почках амилоид откладывается вначале в мезангии, потом вдоль БМ капилляров клубочков и канальцев, по ходу артериол. Постепенно большинство нефронов атрофируется, погибает и замещается соединительной тканью — развивается амилоидно-сморщенная почка



- При световой микроскопии амилоид представляется аморфной массой
Для выявления А. применяются специальные красители. При окраске биоптатов почечной ткани:
- конго красным появляется розовое,
- тиофлавином-Т - коричнево-зеленое,
- кристаллическим фиолетовым — коричнево-красное окрашивание амилоида
- При микроскопии в поляризованном свете — зеленоватое свечение (амилоид обладает свойством двойного лучепреломления)





Клинические симптомы амилоидоза зависят

- от преимущественной локализации амилоидных отложений
- степени нарушения функции пораженного органа,
- длительности заболевания,
- тяжести первичного заболевания, явившегося причиной развития амилоидоза

Клинические стадии амилоидоза почек



• Латентная стадия

- симптомы основного заболевания потенциально опасного в отношении развития амилоидоза;
- увеличение печени и селезенки;
- протеинурия нестойкая;
- редко микрогематурия; мин. лейкоцитурия
- диспротеинемия
- ↑ СОЭ;
- функция почек не нарушена;
- в биоптате почек — отложение амилоида по ходу БМ сосудов, канальцев, собирательных трубочек

• Протеинурическая стадия

- - постоянная протеинурия — колеблется от 0.1 до 3.5 г белка на 1 л мочи
- - цилиндрурия, микрогематурия, изредка лейкоцитурия;
- - анемия
- - значительное \uparrow СОЭ;
- - диспротеинемия;
- - гиперфибриногенемия;

• Нефротическая стадия

- - НС с массивной протеинурией,
- - гипо- и диспротеинемия,
- - гиперхолестеринемия; дислипидемия
- - отеки, рефрактерные к диуретикам;
- - анемия;
- - резкое \uparrow СОЭ;
- - артериальная гипотензия (поражение надпочечников);
- - гепатоспленомегалия

- Азотемическая стадия (терминальная)

- Терминальная ХБП, в финале которой - уремическая кома
- НС и большие размеры почек
- Скудный мочевой осадок
- У 13-15% больных при наличии ХБП отсутствует протеинурия

Клинические проявления

Формы амилоидоза	Основные симптомы
AL – амилоидоз (первичный)	<p>Моноклональный иммуноглобулин в моче или сыворотке +</p> <ul style="list-style-type: none">• беспричинный («необъяснимый») НС;• гепатомегалия;• синдром карпального туннеля;• макроглоссия,• синдром мальабсорбции, необъяснимая диарея или запор;• периферическая нейропатия;• кардиомиопатия

Клинические проявления (2)

Формы амилоидоза	Основные симптомы
АА-амилоидоз (вторичный)	<p>Хронические инфекции (остеомиелит, туберкулез) или хронические воспалительные заболевания (РА, болезнь Крона и др.)</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none">• протеинурия;• гепатомегалия;• необъяснимые гастроинтестинальные проявления <p>Первично и в основном поражаются почки</p>

Клинические проявления (3)

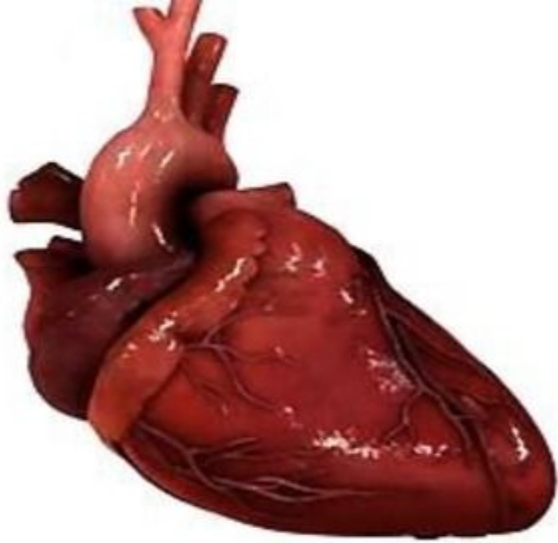
Формы амилоидоза	Основные симптомы
Наследственный амилоидоз	<p>Нейропатия в семейном анамнезе</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none">• рано возникающие сенсорно-моторные нарушения;• помутнение стекловидного тела;• поражение почек;• симптомы вегетативной нейропатии;• поражение ССС;• поражение гастроинтестинальной системы

Внепочечная симптоматика амилоидоза

- Поражение скелетной мускулатуры
- мышечная слабость,
- увеличением объема мышц
- псевдогипертрофия
- Поражение периферической и вегетативной нервной системы
- нарушение чувствительности, снижением мышечной силы в ногах и руках, сухожильных рефлексов.
- Нарушение ВНС - ортостатическая артериальная гипотензия, импотенция, нарушения мочеиспускания. У 20% больных AL-амилоидозом - синдром карпального канала
- При A β -амилоидозе развиваются слабоумие (болезнь Альцгеймера) и наследственная церебральная ангиопатия с кровоточивостью

Внепочечная симптоматика амилоидоза

- Поражение системы кроветворения
- гипофибриногенемия,
- повышение фибринолитической активности,
- селективный дефицит факторов свертывания,
- повреждение эндотелия сосудов, что обуславливает геморрагические явления



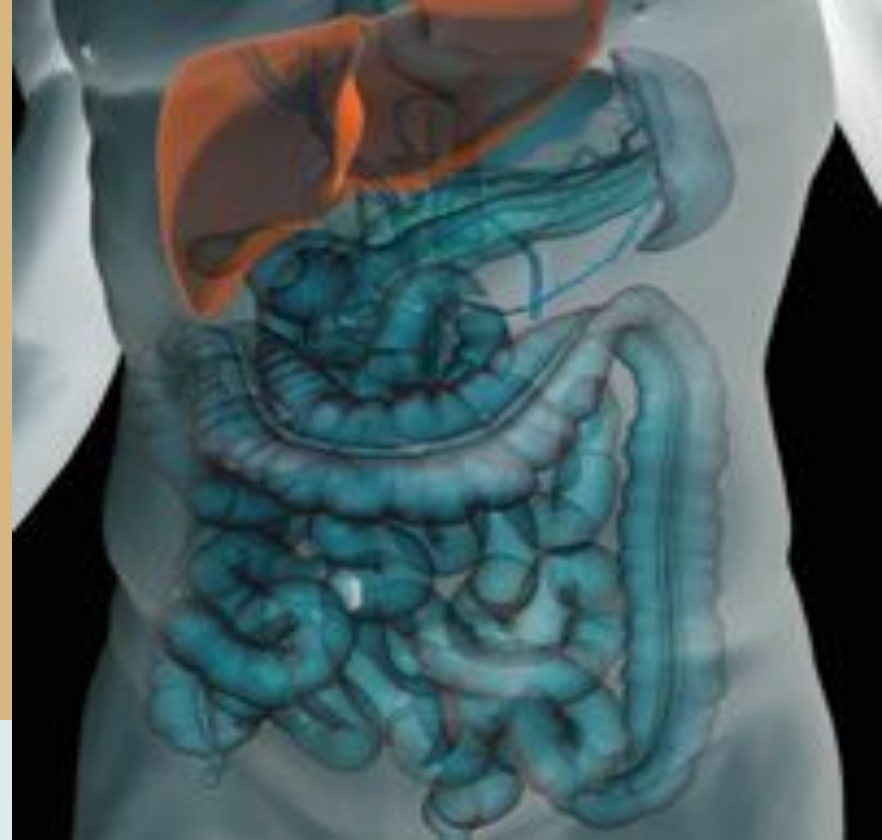
Поражение сердца

- *при первичном системном AL- и семейном ATTR-амилоидозе*

Основные клинические проявления:

- • развитие прогрессирующей рефрактерной СН
- • разнообразные аритмии (МА, ЭА, АВ блокады, СССУ);
- • кардиомегалия - утолщение стенок ЛЖ и ПЖ, уменьшение полостей сердца — картина РКМП;
- ЭКГ-изменения: снижение амплитуды з. Т, низкий вольтаж зубцов QRS

Поражение ЖКТ



- Макроглоссия;
- нарушение глотания -поражение пищевода;
- диарея (отложение амилоида по ходу нервных сплетений кишечника);
- синдром мальабсорбции (поражение тонкого кишечника)
- выявление «дефекта наполнения» при рентгеноскопии желудка

- **Поражение печени**
- *при АА-амилоидозе (50—60% больных)*
- Гепатомегалия, умеренно выражен симптом холестаза
- Функциональные пробы печени значительно нарушены
- **Поражение селезенки**
спленомегалия при АА-амилоидозе



Поражение респираторного тракта

- *Чаще при AL-амилоидозе (у 50% больных):*
- • охриплость голоса (амилоид в голосовых связках);
- • ХБ или поражение легких, сходное с фиброзирующим альвеолитом;
- • опухолевидные изменения в легких, напоминающими рак
- У больных AL-амилоидозом - развитие геморрагического синдрома, недостаточности функции щитовидной железы, надпочечников (амилоидная инфильтрация), диффузная инфильтрация кожи с нарушением ее трофики, поражения суставов

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Биопсия слизистой оболочки прямой кишки и подкожно-жировой клетчатки в 70% случаев выявляет амилоидоз
- Более информативна биопсия почки.
- ЭКГ - низкий вольтаж зубцов, блокады, аритмии
- ЭхоКГ - симметричное утолщение стенок ЛЖ, признаки диастолической дисфункции
- УЗИ - размеры почек увеличены
Функциональные пробы с конго красным или метиленовым синим

ЛЕЧЕНИЕ

- При амилоидозе почек лечение до сих пор остается малоэффективным
 - Оно направлено на
- устранение тех факторов, которые способствуют образованию амилоида,
- использование средств, тормозящих выработку и стимулирующих резорбцию амилоида

Диета

- В начальной стадии амилоидоза рекомендуют малобелковую диету (из расчета 0,7 г/кг массы тела) с повышенным содержанием УВ и витаминов
- Фрукты, ягоды, содержащие витамин С (черная смородина, отвар шиповника, земляника), а также продукты, богатые солями калия (неочищенный картофель, рис, капуста, абрикосы, урюк, изюм, апельсины, бананы, инжир и др.)

Диета

- Суточную потребность в белках животного происхождения осуществляют включая в диету сырую печень
- Рекомендуются кабачки, морковь, арбузы, дыни, огурцы
- В целях повышения калоража пищи разрешается мармелад, пастила, масло сливочное и подсолнечное
- Ограничивают мясо, яйца, фасоль, горох, бобы, какао, халву, сыр
- При НС - диета с содержанием белка до 1,5 г/кг массы тела
- При наличии отеков ограничивается поваренная соль, при массивных отеках до 2-3 г в сутки и жидкости до 800-1000 мл с учетом жидких блюд
- Жиры разрешаются в обычных количествах

Диета

длительный (8-10 месяцев) прием сырой печени (100-120 г/сут), при плохой переносимости - после кулинарной обработки

сырая печень предупреждает развитие амилоидоза в эксперименте и дает хороший клинический эффект

содержит мощную антиоксидантную систему, поэтому в организм вводится полный набор антиоксидантов, близких эндогенным (2 мл сирепара соответствует 40 г сырой печени).

- Схема лечения:

прием сырой печени 1-2 месяца (100-150 г в день),

3 месяца в/м инъекции сирепара по 5 мл 2 раза в неделю,

3 месяца прием печени после кулинарной обработки,

месяц печеночный «коктейль» и снова повторение цикла

- Лечение AL- амилоидоза

Схема ХТ: ботезамиб+ мелфалан+дексаметезон

**Лечение AA- амилоидоза: колхицин,
диметилсульфоксид**

- Переливание нативной и сухой плазмы, плазменного альбумина, диуретики
- Лечение СН
- **Гемодиализ** – предпочтителен перитонеальный диализ.
- **Трансплантация почек, сердца, печени.**
- **Спленэктомия** при геморрагическом синдроме

Течение и прогноз:

- Системный амилоидоз имеет прогрессирующее течение
- Средняя продолжительность жизни больных с выраженным AL-амилоидозом около 1—3 лет,
- при амилоидной кардиопатии с застойной СН — около 6—8 месяцев
- Средняя продолжительность жизни больных с AA-амилоидозом обычно несколько больше, чем при AL-амилоидозе.
- Независимо от типа амилоидоза прогноз значительно ухудшается при поражении почек и развитии НС
- При формах амилоидоза с семейной амилоидной полинейропатией продолжительность жизни может составить около 7—15 лет